HARNZUCKERSELBSTKONTROLLE BEI DIABETIKERN

UNTERSUCHUNGEN MIT EINEM NEUEN GLUKOSESPEZIFISCHEN TESTSTREIFEN

Ulrich Zaune

1980

Aus der III. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses
München-Schwabing (Chefarzt: Prof. Dr. H. Mehnert)
und der Forschergruppe Diabetes München
(Gemeinsame Leitung: Prof. Dr. H. Mehnert
und Prof. Dr. O. Wieland)

HARNZUCKERSELBSTKONTROLLE BEI DIABETIKERN

UNTERSUCHUNGEN MIT EINEM NEUEN GLUKOSESPEZIFISCHEN TESTSTREIFEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ulrich Zaune
aus
Ebermannstadt

Jahr 1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. M. Haslbeck
Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Mehnert
Dekan: Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 24.6.1980

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	METHODIK	3
2.1	Untersuchungsgut	3
2.2	Untersuchungsmethoden	4
2.2.1	Clinitest-Methode	4
2.2.2	Diabur-Test	5
2.2.3	Hexokinase/Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Methode	7
2.3	Auswertung	8
3.	ERGEBNISSE	9
3.1	Tabellen	10
3.2	Besprechung der Ergebnisse	17
3.2.1	Vergleich der beiden Schnellteste mit der Hexokinase-Methode im Laboratorium	19
3.2.2	Vergleich der Patientenselbstkontrolle (Diabur- und Clinitest-Methode) mit der Hexokinase-Methode	18
4.	DISKUSSION	20
5.	ZUSAMMENFASSUNG	24
6.	LITERATURVERZEICHNIS	25

1. EINLEITUNG

Im Bemühen um eine gute Stoffwechseleinstellung bei Diabetikern soll der Patient in die Mitverantwortung einbezogen werden (4, 5, 7, 8, 12, 14, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 28, 36, 37, 38, 40, 42, 43, 44, 47, 48, 49, 52, 53, 54, 56, 57, 58, 59, 60, 61). Das gilt besonders für jugendliche insulinspritzende Diabetiker mit einer oftmals instabilen Stoffwechsellage. In den letzten Jahren wurde deshalb zunehmend Wert auf eine intensive Schulung der Patienten gelegt (4, 10, 14, 20, 22, 26, 28, 36, 39, 43, 44, 53, 56). Teil des Schulungsprogramms ist das Erlernen von Methoden zur Harnzuckerselbstkontrolle. Für die Untersuchungen stehen neben Reduktionsproben Teststreifen auf enzymatischer Grundlage zur Verfügung, die eine ausgewogene Empfindlichkeit und hohe Spezifität gewährleisten. Für insulinspritzende Diabetiker erwiesen sich jedoch die bisher üblichen Streifentests als ungeeignet, weil damit mittlere und höhere Harnzuckerkonzentrationen nicht genügend beurteilbar sind (3, 10, 11, 12, 16, 22, 23, 24, 25, 27, 31, 33, 36, 39, 42, 43, 47, 54, 58, 61). Trotz fehlender Spezifität und nicht ganz einfacher Handhabung hat sich deshalb bei dieser Patientengruppe die Clinitest-Methode (Miles, Sparte Ames) durchgesetzt, die eine semiquantitative Auswertung bis zu einer Harnzuckerkonzentration von 5% ermöglicht (4, 14, 21, 22, 27, 30, 31, 33, 45, 53, 54, 56, 61).

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, einen neuen Teststreifen auf enzymatischer Grundlage mit semiquantitativer Auswertbarkeit (Diabur-Test, Boehringer Mannheim) im Vergleich zur Clinitest-Methode zu prüfen. Im Vordergrund stand die Beurteilung beider Tests bei Anwendung durch die eigentliche Zielgruppe, die insulinpflichtigen, geschulten Diabetiker.

2. METHODIK

2.1 Untersuchungsgut

Die Untersuchungen wurden mit 34 stationären Patienten der III. Medizinischen Abteilungen des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing (Schwerpunkt: Stoffwechsel und Endokrinologie) durchgeführt. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 39 Jahre (12 - 65 Jahre); 20 Patienten waren weiblichen (12 - 65 Jahre) und 14 männlichen Geschlechts (18 - 65 Jahre). Die Diabetesdauer lag im Mittel bei 7,4 Jahren (0 - 22 Jahre). Alle Patienten hatten einen insulinbedürftigen Diabetes mellitus und hatten an dem umfangreichen Schulungsprogramm der Klinik teilgenommen. 25 Patienten hatten bereits gelegentlich Harnzuckerselbstkontrollen durchgeführt, 20 davon mit Clinitest, die übrigen mit den bisher zur Verfügung stehenden Teststreifen. Um eine Beeinflussung der Untersuchung durch exogene Faktoren zu vermeiden, wurde Wert darauf gelegt, daß die Patienten während der Untersuchungszeit keine Medikamente einnahmen, von denen bekannt ist, daß sie die Tests beeinflussen können, zum Beispiel Antibiotika, Salicylate oder Ascorbinsäure. Die Patienten wurden angehalten, in sechsstündigen Intervallen den Harn zu sammeln. Am Ende einer jeden Sammelperiode bestimmte der Patient selbst in alternierender Reihenfolge sowohl mit Clinitest als auch mit dem Diabur-Test die Urinzuckerausscheidung. Außerdem wurden die während des Tages gesammelten Urinproben bis zum nächsten Morgen im Kühlschrank aufbewahrt und dann im Laboratorium untersucht. Als Referenzmethode diente hierbei die Hexokinase/Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Methode (Testkombination Boehringer Mannheim). Insgesamt wurden im Laboratorium 1097 verschiedene Harnproben mit Hexokinase- und Diabur-Test sowie 983 mit Clinitest bestimmt. Die Patienten untersuchten 652 Urinproben mit dem Diabur-Test und 641 Urinproben mit Clinitest. Die Differenzen in der Zahl der Laboratoriums- und Patientenbestimmungen beruhen darauf, daß die in der ersten Nachthälfte gesammelten Proben nicht von den Patienten untersucht wurden.

Mit einem Fragebogen, den 25 Patienten beantworteten, wurden die Patienten zu beiden Tests befragt. Dabei waren Handhabung und Farben

beider Methoden zu vergleichen sowie Farbunterscheidungen und Durchführbarkeit der Verdünnung beim Diabur-Test zu beurteilen.

2.2 Untersuchungsmethoden

2.2.1 Clinitest-Methode

Der Clinitest wurde bereits 1942 von COMPTON und TRENEER entwickelt (6). Er stellt eine Weiterentwicklung der Benedict'schen Probe in Tablettenform dar. Die Tabletten bestehen aus Kupfersulfat, Natriumkarbonat, Natriumhydroxid und Zitronensäure. Bei Einwirkung des Harnes auf die Tablette wird zuerst die Zitronensäure unter starker Hitzeentwicklung und CO_2-Bildung durch das Natriumkarbonat und das Natriumhydroxid neutralisiert. Dabei ist die Neutralisationshitze ausreichend, um das Gemisch zum Sieden zu bringen. Das dabei gebildete Natriumcitrat hält die zweiwertigen Kupferionen komplex in Lösung. Durch die Glukose werden sie zu einwertigen Kupferionen reduziert, die mit dem Citrat keinen Komplex mehr eingehen. Die freiwerdenden Ionen bilden zunächst das entsprechende Hydroxid, das sich spontan zum Oxid zersetzt und als roter Niederschlag ausfällt.

$$Cu^{++} \xrightarrow[NaOH]{Citrat} Cu^{++}\text{-Citrat-Komplex}$$

$$\xrightarrow[NaOH]{Glukose} CuOH \longrightarrow Cu_2O \downarrow$$

Je nach Glukosekonzentration entstehen also Mischfärbungen zwischen dem Blau des zweiwertigen Kupfers und dem roten Cu_2O. Sie ermöglichen eine semiquantitative Schätzung der vorliegenden Glukosemenge.

Die Reagenztabletten werden mit kalibriertem Reagenzglas und Standardtropfpipette geliefert. Mit der Pipette werden zunächst fünf Tropfen Harn in das Reagenzglas gegeben. Nach Durchspülen der Pipette werden damit zehn Tropfen Wasser zugefügt und gemischt. In dieses Gemisch läßt man eine Tablette fallen, die sich unter starker Hitzeentwicklung

löst. 15 Sekunden nach Ende der Gasentwicklung wird das Gemisch geschüttelt und mit einer Farbskala verglichen, die von blau über grün und braun nach orange reicht, mit Farbstufen für typische Reaktionen von 0% - 0,25% - 0,5% - 0,75% - 1% - 2% Harnglukose.

Eine genaue Beobachtung des Kochvorgangs ist notwendig, weil bei hohen Glukosekonzentrationen über 2% während der exothermen Reaktion eine flüchtige orange Färbung auftreten kann, die bei Beendigung des Kochens sich in einen Braunton umwandelt, der dann fälschlicherweise als Harnzuckerwert 1% abgelesen wird. Um diese „pass-through"-Reaktionen weitgehend zu vermeiden, soll man bei zu erwartenden Glukosereaktionen über 2% nach der Zwei-Tropfen-Methode verfahren. Dabei werden zwei Tropfen Urin statt der fünf Tropfen in das Reagenzglas pipettiert. Die Farbskala für die Zwei-Tropfen-Methode reicht ebenfalls von blau bis orange, mit Farbstufen für Harnzuckerkonzentrationen von 0% - Spur (ungefähr 0,25%) - 0,5% - 1% - 2% - 3% - 5% (33).

Unsere Untersuchungen erfolgten sowohl nach der Zwei- als auch nach der Fünf-Tropfen-Methode. Dies ermöglichte Abschätzungen der Harnglukose in Konzentrationen von 0% - 0,25% - 0,5% - 0,75% - 1% - 2% - 3% - 5%.

2.2.2 DIABUR-Test

Zum spezifischen Nachweis der Glukose im Harn können u.a. Teststäbchen mit Reagenzzonen verwendet werden, die mit Fermentreagenz imprägniert sind. Beim Diabur-Test finden hierbei die Enzyme Glukoseoxidase und Peroxidase Verwendung.

β-D-Glukose wird in Gegenwart von Wasser durch Luftsauerstoff in der durch Glukoseoxidase katalysierten Reaktion oxidiert:

$$\text{Glukose} + H_2O + O_2 \xrightarrow{\text{Glukoseoxidase}} \text{Glukonsäure} + H_2O_2$$

Das dabei in stöchiometrischem Verhältnis entstehende Wasserstoffperoxid wird zur Anzeige der umgesetzten Menge Glukose in gekoppel-

ter Indikatorreaktion weiter umgesetzt. H_2O_2 oxidiert unter enzymatischer Katalyse durch Peroxidase einen Wasserstoffdonator (3-Amino-6-Chlor-9-Dimethylamino-Propyl-carbazol (4)), der dabei in einen braunen Farbstoff übergeht:

$$H_2O_2 + \text{red. Farbindikator} \xrightarrow{\text{Peroxidase}} \text{oxid. Ind.} + 2\,H_2O$$

Das Maß für die Glukosemenge im Harn ist also die Menge des gebildeten Farbstoffes, die direkt von der Glukosekonzentration abhängig ist.

Bei unseren Untersuchungen wurde Diabur-Test (Boehringer Mannheim) verwendet und nach den Angaben des Herstellers wie folgt verfahren:

Der Teststreifen wurde 1 Sekunde in den Harn eingetaucht und sofort wieder herausgenommen. Dabei wurde die seitliche Streifenkante am Gefäßrand abgestrichen, um überschüssigen Harn zu entfernen. Nach 1 Minute wurde der Testbezirk des Streifens mit der vorgegebenen Farbskala verglichen. Keine Verfärbung oder eine Reaktionsfarbe von 0,1 g/100 ml (0,1%) wurden sofort notiert. Dunklere Reaktionsfarben als 0,1 g/100 ml wurden nach 5 Minuten nochmals mit der Farbskala verglichen und dann notiert.

Die Anwesenheit von Glukose im Harn wird durch Verfärbung des gelben Testfeldes nach orange bis braun angezeigt. Den einzelnen Farbfeldern entsprechen folgende Glukosekonzentrationen:

negativ	=	unter 0,02 g/100 ml = unter 0,02 %
0,1 g/100 ml	=	0,1%
0,3 g/100 ml	=	0,3%
1,0 g/100 ml	=	1%
2,0 g/100 ml	=	2%

Statt der Angabe in Prozent verwendet der Hersteller die korrektere, aber für den Patienten weniger praktikable Angabe „g/100 ml", die auch im folgenden berücksichtigt wird.

Zur Erfassung höherer Glukosekonzentrationen (2 - 4 - 8 g/dl) wurden

in der ersten Versuchsreihe 364 Harnproben mit Hilfe eines Meßlöffels im Verhältnis 1:4 verdünnt und dann erneut mit dem Streifen getestet. In einer zweiten Reihe wurden im Laboratorium 116 Harnproben, deren Glukosegehalt 2 g/dl Harn oder mehr betrug, mit Diabur-Test nach einer Verdünnung im Verhältnis 1 : 4 (10 Tropfen Harn und 30 Tropfen Wasser) mit einer Tropfpipette untersucht. Dabei wurde zusätzlich versucht, durch Farbinterpolation den Meßpunkt 6 g/dl zu erfassen.

2.2.3 Hexokinase/Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Methode

Das Prinzip dieser Bestimmungsmethode geht auf CORI und Mitarbeiter (9,55) zurück. Bei dieser Methode wird die Glukose zuerst mit ATP durch die Hexokinase phosphoryliert. Das entstehende Glukose-6-Phosphat reagiert mit NADP unter Einwirkung von Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase, und es entsteht 6-Phospho-Glukonat und $NADPH_2$. Pro Molekül phosphorylierte Glukose entsteht 1 Molekül $NADPH_2$.

$$\text{Glukose} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{Hexokinase}} \text{Glukose-6-Phosphat} + \text{ADP}$$

$$\text{Glc-6-Phosphat} \xrightarrow[\text{Dehydrogenase}]{\text{Glukose-6-Phosphat-}} \text{6-Phosphoglukonat} + \text{NADPH} + \text{H}^+$$

Die Urinproben wurden im Laboratorium entsprechend den bei der Prüfung mit einem Schnelltest erhaltenen Ergebnissen mit aqua destillata vorverdünnt. In eine 10 mm Küvette wurden 2,6 ml Puffer (Triäthanolamin, Magnesiumsulfat), 0,2 ml Probe, 0,1 ml NADP und 0,1 ml ATP pipettiert.

Nach dem Mischen mit einem Plastikspatel erfolgte die Ablesung der Extinktion. Anschließend wurde mit einer Eppendorf-Pipette 0,02 ml Hexokinase/Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase eingemischt und nach 10 Minuten die Extinktion bei Raumtemperatur erneut abgelesen. Die beobachtete Extinktionsdifferenz ist ein Maß für die vorhandene Glukosemenge. Die Ablesung erfolgte am Photometer Eppendorf bei 366 nm.

Die Glukosekonzentration im Harn wurde dann nach folgender Formel berechnet:

$$\Delta E_{366} \cdot 0{,}823 \cdot F = \text{mg Glukose / ml Probe}$$

2.3 Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte auf einer IBM-Rechenanlage Modell 370/158. Für jede Vergleichsfarbe der Schnelltests wurden die Quantile der Verteilung der entsprechenden Hexokinase-Werte berechnet. Median sowie 5%- und 95%-Quantil wurden pro Test und Benutzer (d.h. Laboratorium bzw. Patient) tabellarisch zusammengestellt. Zusätzlich wurde der Mittelwert angegeben. Zum Vergleich wurden noch die Konfidenzbereiche angegeben, in die 90% der mit der Referenzmethode gefundenen Werte für eine Farbangabe fallen sollten (Sollbereich) (8).

3. ERGEBNISSE

3.1 Tabellen

Tabelle 1a: Vergleich der im Laboratorium gewonnenen Diabur-Werte mit den Ergebnissen der Referenz- (Hexokinase-) Methode (n = 981)

Diabur Meßpunkte (und berechnete Soll-bereiche) für die Ablesung (g/dl)	Ergebnisse der Referenz- (Hexokinase-) Methode Glucosekonzentration in g/dl			n
	Quantil 5 %	Median (Mittelwert)	Quantil 95 %	
0,0 (0 - 0,05)	0,00	0,01 (0,02)	0,05	256
0,1 (> 0,05-0,2)	0,04	0,08 (0,12)	0,24	132
0,3 (> 0,2-0,65)	0,15	0,33 (0,37)	0,65	137
1,0 (> 0,65 - 1,5)	0,65	0,99 (1,03)	1,48	110
2,0 (> 1,5-3)	1,37	2,12 (2,13)	3,11	166
4,0 (> 3 - 6)	2,71	3,78 (4,01)	5,69	125
8,0 (> 6)	4,64	5,94 (5,90)	7,41	55

Tabelle 1b: Vergleich der im Laboratorium gewonnenen Diabur-Werte mit einer Glucosekonzentration ⩾ 2 g/dl mit den Ergebnissen der Referenz-(Hexokinase-) Methode (n = 116)

Diabur Meßpunkte (und berechnete Soll-bereiche) für die Ablesung (g/dl)	Ergebnisse der Referenz-(Hexokinase-) Methode Glucosekonzentration in g/dl			n
	Quantil 5 %	Median (Mittelwert)	Quantil 95 %	
2,0 (> 1,5 - 3)	2,00	2,37 (2,47)	3,12	24
4,0 (> 3 - 5)	2,67	4,15 (4,43)	6,54	73
6,0 (> 5)	5,01	6,41 (6,45)	7,85	19

Tabelle 2: Vergleich der im Laboratorium gewonnenen Clinitest-Werte mit den Ergebnissen der Referenz-(Hexokinase-) Methode (n = 983)

Clinitest Meßpunkte (und berechnete Soll-bereiche) für die Ablesung (g/dl)	Ergebnisse der Referenz-(Hexokinase-) Methode Glucosekonzentration in g/dl			n
	Quantil 5 %	Median (Mittelwert)	Quantil 95 %	
0,00 (0,0 - 0,125)	0,00	0,02 (0,06)	0,22	399
0,25 (> 0,125 - 0,375)	0,07	0,23 (0,26)	0,53	67
0,50 (> 0,375 - 0,625)	0,29	0,48 (0,49)	0,75	47
0,75 (> 0,625 - 0,875)	0,42	0,57 (0,65)	1,01	8
1,00 (> 0,875 - 1,5)	0,60	0,89 (0,96)	1,49	104
2,00 (> 1,5 - 2,5)	1,14	1,68 (1,77)	2,52	101
3,00 (> 2,5 - 4)	1,49	2,53 (2,51)	3,41	73
5,00 (> 4,0)	2,56	4,56 (4,53)	6,87	184

Tabelle 3a: Vergleich der durch die Patienten gewonnenen Diabur-Werte mit den Ergebnissen der Referenz-(Hexokinase-) Methoden (n = 652)

Diabur Meßpunkte (und berechnete Soll-bereiche) für die Ablesung (g/dl)	Ergebnisse der Referenz-(Hexokinase-) Methode Glucosekonzentration in g/dl			n
	Quantil 5 %	Median (Mittelwert)	Quantil 95 %	
0,0 (0 - 0,05)	0,00	0,01 (0,05)	0,20	224
0,1 (> 0,05 - 0,2)	0,02	0,14 (0,40)	1,77	81
0,3 (> 0,2 - 0,65)	0,09	0,39 (0,64)	2,14	84
1,0 (> 0,65 - 1,5)	0,22	1,28 (1,62)	4,57	122
2,0 (> 1,5 - 3)	0,75	2,29 (2,35)	3,59	61
4,0 (> 3 - 6)	1,49	3,39 (3,57)	5,87	62
8,0 (> 6)	3,27	5,58 (5,54)	7,84	18

Tabelle 3b: Vergleich der durch die Patienten gewonnenen Clinitest-Werte mit den Ergebnissen der Referenz-(Hexokinase-) Methoden (n = 641)

Clinitest Meßpunkte (und berechnete Soll-bereiche) für die Ablesung (g/dl)	Ergebnisse der Referenz-(Hexokinase-) Methode Glucosekonzentration in g/dl			n
	Quantil 5 %	Median (Mittelwert)	Quantil 95 %	
0,00 (0,0 - 0,125)	0,00	0,03 (0,11)	0,46	311
0,25 (> 0,125 - 0,375)	0,07	0,30 (0,51)	2,35	37
0,50 (> 0,375 - 0,625)	0,11	0,60 (0,74)	1,92	41
0,75 (> 0,625 - 0,875)	0,36	0,94 (1,01)	1,92	12
1,00 (> 0,875 - 1,5)	0,34	1,32 (1,61)	4,75	88
2,00 (> 1,5 - 2,5)	0,75	2,28 (2,32)	3,59	66
3,00 (> 2,5 - 4,0)	1,26	2,86 (3,07)	5,06	42
5,00 (> 4,0)	1,52	4,72 (4,51)	7,32	44

Tabelle 4a: Ablesung der Harnzuckerkonzentrationen mit dem Diabur-Test (n = 652) durch den Patienten. Vergleich mit den Ergebnissen der Referenz-(Hexokinase-) Methode

Ergebnisse der Referenz-(Hexokinase-) Methode Glucosekonzentration (g/dl)	Meßpunkte des Diabur-Test Glucosekonzentration (g/dl)							richtige Testergebnisse (%)
	0,0	0,1	0,3	1,0	2,0	4,0	8,0	
0 - 0,05	171	15	4	2	0	0	0	89,06
> 0,05 - 0,20	42	39	14	4	0	0	1	39,00
> 0,20 - 0,65	9	13	42	18	2	1	0	49,41
> 0,65 - 1,50	2	9	15	54	8	3	0	59,34
> 1,50 - 3,0	0	2	7	27	39	19	0	41,49
> 3,0 - 6,0	0	3	2	16	12	37	9	46,84
> 6,0	0	0	0	1	0	2	8	72,73

Tabelle 4b: Ablesung der Harnzuckerkonzentrationen mit der Clinitest-Methode (n = 641) durch den Patienten. Vergleich mit den Ergebnissen der Referenz-(Hexokinase-) Methode

Ergebnisse der Referenz-(Hexokinase-) Methode Glucosekonzentration (g/dl)	Meßpunkte der Clinitest-Methode Glucosekonzentration (g/dl)								richtige Testergebnisse (%)
	0,00	0,25	0,50	0,75	1,00	2,00	3,00	5,00	
0 - 0,125	250	2	3	0	2	0	0	0	97,28
> 0,125 - 0,375	39	23	6	1	4	0	0	0	31,51
> 0,375 - 0,625	12	5	15	1	2	2	0	0	40,54
> 0,625 - 0,875	3	2	6	3	14	3	0	0	9,68
> 0,875 - 1,50	4	3	8	5	35	8	1	1	53,85
> 1,50 - 2,5	2	1	2	2	17	26	12	4	39,39
> 2,5 - 4,5	1	1	1	0	9	26	21	16	28,00
> 4,5	0	0	0	0	5	1	8	23	62,16

Tabelle 5: Beurteilung des Diabur-Test durch Patienten mit Diabetes mellitus (n = 25)

Vergleich mit Clinitest-Methode						
Handhabung beim Diabur-Test	einfacher:	14	schwieriger:	5	gleich:	6
Farbunterscheidung beim Diabur-Test	besser:	5	schlechter:	6	gleich:	14
Bewertung beim Diabur-Test						
Verdünnungsmethode	einfach:	15	umständlich:	10		
Farbunterscheidung	gut:	20	schwierig:	5		

3.2 Besprechung der Ergebnisse

3.2.1 Vergleich der beiden Schnellteste mit der Hexokinase-Methode im Laboratorium

Im Vergleich Diabur-Test/Hexokinase-Methode konnten 1097 Harnproben ausgewertet werden (Tabellen 1a und 1b). Mediane und Mittelwerte der Glukosekonzentrationen wurden aufgrund der durch die Hexokinase-Methode ermittelten Testergebnisse berechnet. Zusätzlich wurden die Quantile für 5 und 95 Prozent bestimmt. In Tabelle 1b sind 116 Urinproben mit Glukosekonzentrationen von 2g/dl oder mehr nach Verdünnung mit der Tropfpipette in gleicher Weise berechnet und dargestellt. Bei den einzelnen Streifenablesungen liegen annähernd 90% (zwischen dem 5% und 95%-Quantil) der dazugehörigen Hexokinasewerte im Sollbereich der jeweiligen Vergleichsfarbe. Als beinahe ideal erwies sich die 1%-Streifenanzeige, wo die Sollendpunkte mit 0,65 g/dl und 1,5 g/dl mit dem 5%-Quantil (o,65 g/dl) und 95%-Quantil (1,48 g/dl) nahezu identisch sind. Ähnliche gute Ergebnisse zeigten die anderen Meßpunkte des Streifentests. Das gilt auch für höhere Konzentrationen bei Verwendung beider Verdünnungsmethoden (Meßlöffel bzw. Tropfpipette). Die mit Hilfe der Referenzmethode berechneten Mediane bzw. Mittelwerte stimmen mit den auf den Teststreifen angegebenen Konzentrationen gut überein.

Im Vergleich Clinitest/Hexokinase-Methode (Tabelle 2) konnten 983 Harnproben ausgewertet werden. Insgesamt kann man auch mit der Clinitest-Methode eine durchaus befriedigende Abschätzbarkeit der tatsächlichen Harnzuckerkonzentrationen erzielen. Es fällt aber auf, daß in höheren Konzentrationsbereichen (ab 1%) die Mediane nach unten abweichen. Beim prozentualen Vergleich der richtig abgelesenen Proben zeigt sich – mit Ausnahme der beiden Endmeßpunkte – beim Diabur-Test eine relativ geringe Schwankungsbreite (39% - 59%; Tabelle 4a). Hingegen kommt es bei der Clinitest-Methode bei den richtigen Ablesungen zu den einzelnen Meßpunkten zu größeren Unterschieden (10% - 54%; Tabelle 4b).

3.2.2 Vergleich der Patientenselbstkontrolle (Diabur- und Clinitest-Methode) mit der Hexokinase-Methode

In Tabelle 3a und 3b sind die Untersuchungsergebnisse von 641 Harnproben (Clinitest) und die Resultate von 652 Proben (Diabur-Test) zusammengefaßt, wie sie von den Patienten selbst ermittelt wurden. Bei beiden Untersuchungsmethoden sind die Ergebnisse deutlich schlechter als die im Laboratorium gewonnenen Werte. Dies bezieht sich auf Medien und Mittelwert sowie auf das 5%- und 95%-Quantil. Mediane und Mittelwerte liegen bei beiden Methoden mit Ausnahme eines einzigen Wertes (4 g/dl Anzeige beim Diabur-Test) durchwegs höher als bei der Laboratoriumsauswertung. Das ist möglicherweise damit zu erklären, daß viele Patienten dazu neigen, ein günstiges Ergebnis erzielen zu wollen. Dadurch kommt es auch zu erheblich stärkeren Überschneidungen der einzelnen Ablesebereiche. Während zum Beispiel die 1%-Anzeige beim Diabur-Test im Laboratorium zwischen 0,65 (5%-Quantil) und 1,48 (95%-Quantil) schwankte, lagen diese Grenzbereiche in der Hand des Patienten bei 0,22 bzw. 4,57. Den Ergebnissen der 1%- und 2%-Ablesung durch den Patienten kann entnommen werden, daß Mittelwerte und Quantile beider Testmethoden nahe beieinander liegen. Da die Patienten immer gleichzeitig, jedoch in wechselnder Reihenfolge beide Testmethoden nacheinander durchführten, ist es möglich, daß dabei der zuerst durchgeführte Test die Beurteilung des zweiten beeinflußte. Daß derartige Gesichtspunkte offenbar eine nicht unerhebliche Rolle spielen, wird daraus ersichtlich, daß die zweifellos verläßlicheren, im Laboratorium ermittelten Ergebnisse deutlichere Unterschiede zwischen beiden Tests bei den erwähnten Meßpunkten aufweisen.

Insgesamt wurden von den 652 Harnproben, die durch die Patienten mit dem Diabur-Test ausgetestet wurden, 390 (60%) richtig bestimmt (Tabelle 4a). Von den 641 Harnproben, die mit Clinitest untersucht wurden, lagen 396 (62%) im richtigen Bereich (Tabelle 4b). Berücksichtigt man hingegen die 0%-Ablesung (Clinitest 97% richtig, Diabur-Test 89% richtig) nicht, so werden beim Clinitest nur 38% und beim Diabur-Test nur 48% der Harnproben als richtig eingestuft. Eine Auswertung nach dem Lebensalter der Patienten – alle Patienten unter 40 bzw. über 40 Jahre wurden zu je einer Gruppe zusammengefaßt –

brachte für beide Untersuchungsmethoden keine Unterschiede. Bei einem Vergleich der ersten Tage der Untersuchungen durch den Patienten mit den letzten Tagen konnte ebenfalls keine wesentliche Verbesserung der Ergebnisse gesehen werden. Ein Lernerfolg bei den Patienten durch häufigere Anwendung war somit unter den von uns gewählten Bedingungen für keinen der beiden Teste zu beobachten.

Bei der Beurteilung des Diabur-Tests im Vergleich zum Clinitest (Tabelle 5) sprachen sich 14 von 25 Patienten dafür aus, daß der Diabur-Test einfacher zu handhaben sei, fünf hielten ihn für schwieriger. Im Vergleich mit den verschiedenen Farben der Clinitest-Methode empfanden die Patienten die Ablesung verschiedener Intensitäten eines Farbtones nicht als schwieriger. Die Farbabstufungen des Diabur-Tests wurden von 20 Patienten als gut beurteilbar angesehen.

4. DISKUSSION

Mit der Harnzuckerselbstkontrolle wird dem Patienten die Möglichkeit und die Verantwortung gegeben, sich an der Stoffwechselkontrolle zu beteiligen. Das dient zum einen dazu, dem Arzt zusätzliche Informationen über die Stoffwechselsituation eines längeren Zeitraums zur Verfügung zu stellen, und zum anderen, um beginnende Stoffwechselentgleisungen, wie sie unter anderem bei akuten gastrointestinalen Erkrankungen oder Infekten auftreten können, rechtzeitig zu erkennen. In solchen Ausnahmesituationen ist der kooperative und individuell geschulte Patient in der Lage, aufgrund der Selbstkontrolle durch Therapieänderung die Einstellung selbständig zu korrigieren (2, 4, 7, 12, 14, 19, 22, 25, 26, 36, 38, 44, 53, 56, 57, 58, 60, 61). Bei der Bedeutung der Harnzuckerselbstkontrolle, vor allem hinsichtlich der möglichen und notwendigen therapeutischen Konsequenzen, sind an die Zuverlässigkeit der angewandten Methode hohe Anforderungen zu stellen. Neben Spezifität für Glukose und praxisgerechter Empfindlichkeit muß auch die Erfassung mittlerer und höherer Glukosekonzentrationen möglich sein. Zu fordern sind außerdem eine einfache Handhabung und eine geringe Störanfälligkeit. Trotz fehlender Spezifität (14, 15, 16, 18, 22, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 35, 39, 41, 45, 46, 57, 58), störanfälliger Handhabung (3, 16, 18, 33, 39, 46) und letztlich auch unbefriedigender Ergebnisse (16, 17, 22, 46, 53) bei der Anwendung durch Patienten hatte sich bisher die Clinitest-Tablettenmethode insbesondere bei insulinspritzenden Patienten als Methode der Wahl zur Harnzuckerselbstkontrolle durchgesetzt (3, 10, 12, 14, 17, 21, 22, 26, 27, 30, 31, 36, 37, 38, 39, 45, 53, 54, 56, 61). Dies beruhte darauf, daß die bislang zur Verfügung stehenden spezifischen Streifentests auf enzymatischer Grundlage eine semiquantitative Aussage nur in niedrigen Glukosekonzentrationsbereichen ermöglichen (3, 10, 11, 12, 23, 25, 27, 32, 33, 36, 39, 42, 43, 54, 58, 61) und der Glycurator-Test – eine Reduktionsmethode – zwar ab 0,5 g/dl eine zuverlässige quantitative Aussage erlaubt (12, 17, 22, 23, 24, 25, 36, 42, 52, 58), sich jedoch aufgrund seiner umständlichen und zeitaufwendigen Handhabung nicht in die Routine der Harnzuckerselbstkontrollen eingeführen ließ. Bei der vorliegenden Untersuchung wurde besonderer Wert darauf gelegt, daß die Harnzuckerselbstkontrollen durch die eigentliche Zielgruppe für

solche Schnellmethoden – die insulinbedürftigen, geschulten Patienten – vergleichend durchgeführt wurden. Die zusätzliche Testung im Laboratorium diente dazu, die Leistungsfähigkeit der Methoden genauer zu analysieren. Im Vergleich der Schnelltests mit der Referenzmethode zeigten beide in der Hand des Geübten verläßliche Ergebnisse. Bei Anwendung durch den Patienten sind beide Methoden wesentlich ungünstiger zu bewerten. Während bei den Untersuchungen im Laboratorium beide Methoden zu 90% ihren jeweiligen berechneten Sollbereich erfüllten, kam es bei Durchführung durch den Patienten zu erheblich größeren Schwankungsbreiten.

Zusätzlich fiel auf, daß bei beiden Methoden die durch den Patienten erbrachten Ergebnisse im Mittel zu niedrig liegen, das heißt, der Patient stuft das Resultat im Zweifelsfall offenbar eher zu günstig ein. Immerhin lasen die Patienten in 62% der untersuchten Proben beim Clinitest und 60% beim Diabur-Test richtig ab. Diese Ergebnisse sind im Vergleich mit einer anderen Untersuchung (53), bei der nur 27% mit Clinitest richtig eingestuft worden waren, als befriedigend zu werten. Das beruht allerdings auch darauf, daß in unserer Untersuchungsreihe eine relativ große Zahl „glukosefreier" Urinproben vorhanden war, und zwar 40% beim Clinitest und 29% beim Diabur-Test. Berücksichtigt man diese Harnproben nicht, so wurden bei Clinitest nur noch 38% und beim Diabur-Test 48% aller Proben als richtig eingestuft. Beide Schnellmethoden bringen somit sowohl in der Hand des Geübten (Laboratorium) als auch bei Anwendung durch die Patienten vergleichbare Ergebnisse. Bezüglich des Clinitests stimmen sie mit den in der Literatur berichteten Resultaten, die ebenfalls von ausgebildetem Personal erstellt wurden, gut überein (13, 27, 28). Im Vergleich mit der unseres Wissens einzigen ähnlich angelegten Studie (53), bei der die Patienten den Harn selbst untersuchten, wurden bei unserer Untersuchung mit der Clinitest-Methode mit 38% richtigen Ablesungen deutlich bessere Ergebnisse erzielt.

Beim Diabur-Test handelt es sich um einen spezifischen Test auf enzymatischer Basis, mit dem, gegenüber bisherigen Streifentests auf gleicher enzymatischer Grundlage, neben einer vernünftigen praxisgerechten Empfindlichkeit, Glukosebereiche bis zu 8 g/dl erfaßt werden können.

Aufgrund eines neuen Indikators ist die Störanfälligkeit deutlich geringer geworden; falsch-niedrige oder negative Ergebnisse sind nur noch durch hohe Konzentrationen von Ascorbinsäure möglich. Endogene Substanzen oder ein niedriger pH-Wert des Urins beeinflussen das Testergebnis nicht (1, 4, 22, 25, 33). Demgegenüber kann der Clinitest – wegen fehlender Spezifität – durch eine große Anzahl von Substanzen, vor allem auch durch Medikamente, wie Antibiotika und Salicylate, beeinflußt werden, das heißt, es können falsch-positive Ergebnisse auftreten. Da diese Medikamente häufig und dann gerade in den so wichtigen Ausnahmesituationen (3, 4, 28, 29, 30, 31, 33, 38, 39, 47, 58) von Patienten eingenommen werden, ist die Gefahr falscher Testergebnisse und damit falscher therapeutischer Konsequenzen groß. Andererseits können aber auch hohe Glukosekonzentrationen aufgrund des „pass-through"-Phänomens (2, 13, 18, 27, 30, 33, 39, 45) nicht erkannt werden.

Die Störanfälligkeit der Methode durch exogene Substanzen, die bei der Auswahl unserer Patienten vermieden wurde, ist somit bei der Clinitest-Methode deutlich größer. Hinzu kommen eine geringere Empfindlichkeit, niedrigere erfaßbare Konzentrationsbereiche und für die Mehrzahl der Untersuchungstests eine umständlichere Handhabung. Der Prozentsatz der zu verdünnenden Harnproben beim Diabur-Test lag bei unserer Untersuchungsgruppe lediglich bei 35%. Dieser Prozentsatz ist für die Gesamtheit der insulinspritzenden Diabetiker, die ihren Harn testen sollen, eher als zu hoch anzusehen, da die stationäre Aufnahme im allgemeinen wegen einer Stoffwechselentgleisung (mit ausgeprägter Glukosurie) erforderlich gewesen war. Nur für diese Proben mit höheren Glukosekonzentrationen entspricht der Arbeitsaufwand dem des Clinitests, bei dem ja in jedem Falle (Zwei- oder Fünf-Tropfen-Methode) eine Verdünnung erforderlich ist. Der Zeitaufwand ist mit insgesamt 10 Minuten dann allerdings erheblich größer als bei einmaliger Testung mit der Clinitest-Methode.

Ein Harnverdünnungsbesteck für den Diabur-Test zur Bestimmung hoher Glukosewerte bis 8 g/dl ist seit Mitte 1979 im Handel erhältlich. Es besteht aus einer Pipette, einer Pipettenspitze und einem Mischgefäß.

Wie die Befragung ergab, wird von der Mehrzahl der Patienten die Durchführung eines Streifentests als angenehmer und einfacher empfunden. Sowohl die Beurteilung durch die Patienten als auch die Ergebnisse zeigen, daß bei der Ablesung Unterschiede in der Intensität eines Farbtones nicht schwieriger empfunden werden als verschiedene Farben, wie sie beim Clinitest vorliegen. Mit dem Diabur-Test steht somit ein Schnelltest zur semiquantitativen Beurteilung der Harnglukosekonzentrationen zur Verfügung, der vom Ergebnis her dem Clinitest-Verfahren vergleichbar ist, sind jedoch durch einfachere Handhabung und geringere Störanfälligkeit auszeichnet.

Die tägliche Harnzuckerkontrolle durch den insulinspritzenden Patienten ist als unumgängliche Grundlage für eine optimale Stoffwechseleinstellung anzusehen. Mit dieser neuen, vereinfachten Testmethode sollte es gelingen, mehr Patienten als bisher zur Kooperation zu gewinnen. Da auch Patienten, die mit oralen Antidiabetika und Diät behandelt werden, schon bisher die regelmäßige Harntestung mit Teststreifen empfohlen wurde (22, 25, 33, 36, 39, 42, 44, 56), kann mit dem Diabur-Test die Methode der Harnzuckerselbstkontrolle für alle Patientengruppen vereinheitlicht werden. Zusätzlich erübrigt sich bei diesen Patienten bei einer notwendigen Therapieumstellung auf Insulin ein Wechsel in der Harnzuckertestmethode. Das garantiert bei den oftmals älteren Patienten die Fortführung der Harnzuckerselbstkontrolle mit einer adäquaten Methode.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Clinitest-Methode – eine modifizierte Reduktionsprobe – wurde mit einem neuen Teststreifenverfahren auf enzymatischer Grundlage (Diabur-Test) verglichen, das Harnzuckerkonzentrationen bis 8 g/dl erfaßt. Als Referenzmethode diente die Hexokinase/Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Methode. Die Untersuchungen mit beiden Schnelltests wurden von 34 insulinspritzenden Patienten (Clinitest-Methode 641 Proben, Diabur-Test 652 Proben) sowie im Laboratorium (Clinitest-Methode 983 Proben, Diabur-Test 1097 Proben) durchgeführt.

Bei der Beurteilung aller mit beiden Schnelltests analysierten Harnproben ergaben sich – bezogen auf die Referenzmethode – für die Untersuchungen im Laboratorium etwa 90% richtige Ergebnisse. Im Gegensatz zum Diabur-Test wichen jedoch bei der Clinitest-Methode die im Laboratorium ermittelten Mediane von einem Glukosegehalt von 1 g/dl (oder mehr) an nach unten ab.

Insgesamt wurden von den 652 Harnproben, die durch die Patienten mit dem Diabur-Test ausgetestet wurden, 390 (60%) richtig bestimmt. Von den 641 Harnproben, die mit Clinitest durch die Patienten untersucht wurden, lagen 396 (62%) im richtigen Bereich. Berücksichtigt man die 0%-Ablesung (Clinitest-Methode 97% richtig, Diabur-Test 89% richtig) nicht, so wurden bei der Clinitest-Methode 38% und beim Diabur-Test 48% der Harnproben richtig eingestuft. Bei Testung durch die Patienten war beim Diabur-Test der Prozentsatz der richtig abgelesenen Harnproben annähernd einheitlich (Meßpunkte 0,1 g/dl – 4 g/dl: 39 - 59% richtige Ablesungen); hingegen kam es bei der Clinitest-Methode zu stärkeren Schwankungen (Meßpunkte 0,25 g/dl – 3 g/dl: 10 - 54% richtige Ablesungen).

Handhabung und Differenzierung der Farbabstufungen des Diabur-Tests wurden von den Patienten überwiegend positiv beurteilt. Da es sich bei dem Clinitest-Verfahren um eine unspezifische Reduktionsprobe handelt, muß in der Praxis zusätzlich mit einer größeren Störanfälligkeit durch endogene und exogene Substanzen gerechnet werden. Durch Verwendung des einfachen und glukosespezifischen Diabur-Tests können alle diabetischen Patienten – gleichgültig, ob sie Insulin spritzen oder nicht – zur Harnzuckerselbstkontrolle mit der gleichen Methode herangezogen werden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1 Appel, W.:
Diagnostik bei Diabetes mellitus (1)
Neuere Schnelltests
Medizin 3, 2 (1975) 117

2 Belmonte, M.M., Sarkozy, E., Harpur, E.R.:
Urine sugar determination by the two-drop Clinitest method
Diabetes 16/8 (1967) 557

3 Berger, W.:
Teststreifenmethoden zum Urinzuckernachweis
Dtsch.med.Wschr. 98 (1973) 2304

4 Berger, W.:
Die Urinzuckerselbstkontrolle bei der Insulinbehandlung
Münch. med. Wschr. 117 (1975) 1671

5 Bronsert, U.:
Wie der Diabetiker seinen Stoffwechsel kontrolliert
Diabetes-Journal 5 (1971) 186

6 Compton, W.A., Treneer, J.M.:
Tablet and method of dissolving same
U.S. Patent Number 2, 387, 244 (October 1945)

7 Constam, G.R.:
Leitfaden für Zuckerkranke
Benno Schwabe & Co, Basel/Stuttgart 1960

8 Conover, W.J.:
Practical nonparametric statistics
John Wiley & Sons Inc., New York 1971

9 Cori, G.T., Larner, J.:
Action of amylo-1,6-glucosidase and phosphorylase on glycogen and amylopectin
J. biol. Chem. 188, 17 (1951)

10 Court, J.A., Davies, H.E., Ferguson, R.:
Diastix and Ketodiastix
A new semiquantitative test for glucose in urine
The Medical Journal of Australia (1972), 1: 525

11 Davison, J.M., Cheyne, G.A.:
False-negative tests for glycosuria
The Lancet, June 9, 1973, 1321

12 Dennin, D.-E.:
Wie die Insulindosis anhand von Ergebnissen der Harnzuckerselbstkontrolle angepaßt wird
Diabetes-Journal 12 (1977) 476

13 Dobson, H.L., Shaffer, R.N., Burns, R.:
Accuracy of urine testing for sugar and acetone by hospital ward personnel
Diabetes 17/5 (1968) 281

14 Duncan, L.J.P., Clarke, B.F.:
Maintenance treatment of diabetes by insulin
The Practitioner 196 (1966) 161

15 Feldman, J.M., Kelley, W.N., Lebovitz, H.E.:
Inhibition of glucose oxidase paper tests by reducing metabolites
Diabetes 19/5 (1970) 337

16 Feldman, J.M., Lebovitz, F.L.:
Tests for glucosuria
An analysis of factors that cause misleading results
Diabetes 22/2 (1973) 115

17 Förster, H., Mehnert, H., Stuhlfaut, K.:
Laboratoriumsmethoden zur Erkennung und Kontrolle des Diabetes mellitus
Münchn. med. Wschr. 30 (1965) 1441

18 Free, A.H., Free, H.M.:
Urine sugar testing-state of the art
Laboratory Medicine 6/2 (1975) 23

19 Frehner, H.U.:
Diabetes-Fibel
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1969

20 Gensheimer, T., Berger, W.:
Der Diabetiker in der Auseinandersetzung mit seiner Krankheit und der Umwelt
Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 61 (1972) 5

21 Harrower, A.D.B., Campbell, I.W., Campbell C.J., McMaster, R.S.:
Diastix in the estimation of urinary glucose
The Practitioner 213 (1974) 241

22 Haslbeck, M., Kraus, B.:
Die Stoffwechselselbstkontrolle des Diabetikers – Kooperation von Arzt und Patient
Der Deutsche Arzt 8 (1979) 53

23 Haslbeck, M.:
Wie ein Diabetiker erkannt und überwacht wird
Diabetes-Journal 2 (1973) 46

24 Haslbeck, M., Weissmüller, B., Mehnert, H.:
Vergleichende Messungen der Harnglucose mit verschiedenen Methoden für die Selbstkontrolle des Diabetikers
5. Kongreß der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Bonn – Bad Godesberg (1970)

25 Haslbeck, M., Kraus, B., Standl, E., Mehnert, H.:
Selbstkontrolle des Stoffwechsels bei Diabetikern
Dtsch. med. Wschr. 99 (1974) 2186

26 Hürter, P.:
Insulintherapie des kindlichen Diabetes
Münchn. med. Wschr. 41 (1975) 1661

27 James, R.C., Chase, G.R.:
Evaluation of some commonly used semiquantitative methods for urinary glucose and ketone determination
Diabetes 23 (1974) 474

28 Koch, O.-D.:
Harnzuckeruntersuchungen bei Diabetikern
Z. Allgemein.-Med. 49 (1973) 1347

29 König, R., Dauwalder, H., Richterich, R.:
Vergleichende Bestimmungen der Uringlucosekonzentration mit der Polarimetrie und einer enzymatischen Methode (Hexokinase/Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase)
Schweiz. med. Wchschr. 101 (1971) 860

30 Kohler, E.:
On material for testing glucose in the urine
Diabetes Care 1 (1978) 64

31 Kragh, P.L., Madsen, H.G.:
Glucosebestemmelse i urin
Ugeskr. Laeg. 137/40 (1975) 2308

32 Kutter, D.:
Praktische Empfindlichkeit der gebräuchlichen Harnglukose-Schnelltests
Z.f. Allgemeinmedizin 25 (1975) 1094

33 Kutter, D.:
Schnelltests in der klinischen Diagnostik
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1976

34 Manthorpe, R.:
Failure to detect glucose with paper strips in alkaptonuric urine
Danish Med. Bulletin 20/4 (1973) 126

35 Mayson, J.S., Schumaker, O., Nakamura, R.M.:
False negative tests for urine glucose
The Lancet, April 7, 1978, 781

36 Mehnert, H., Schöffling, K.:
Die Schulung des Patienten als Grundlage der Behandlung
In: Mehnert, H., K. Schöffling (Hrsg.): Diabetologie in Klinik und Praxis
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974), S. 162

37 Mehnert, H.:
Frühdiagnose und Stoffwechselkontrollen als Grundlage einer erfolgreichen Diabetesbehandlung
Lebensversicherungsmedizin 6 (1978) 132

38 Mehnert-Aner, S., Berger, W.:
Die Urinselbstkontrolle als aktiver Beitrag des Diabetikers bei der Insulinbehandlung
Diabetes-Journal 9 (1976) 315

39 Nelson, C.J.:
Glucose urine testing systems
Drug Intell. clin. Pharm. 8 (1974) 422

40 Olbing, H., Wellmann, P.:
Schwerwiegende Fehlbeurteilungen bei der Urinuntersuchung auf Glucose mit „Schnelitesten"
Dtsch. med. Wschr. 31 (1969) 1566

41 O'Sullivan, J.B., Kantor, N., Wilkerson, H.L.C.:
Comparative value of tests for urinary glucose
Diabetes 11/1 (1962) 53

42 Pense, G.:
Kritische Wertung der Methoden zur Harnzuckerselbstkontrolle durch den Diabetiker
Dtsch. Gesundheits-W. 24 (1971) 632

43 Petrides, P., Weiss, L., Löffler, G., Wieland, O.H.:
Diabetes mellitus, theory and management
Urban & Schwarzenberg, Baltimore-Munich 1978

44 Petzoldt, R.:
Stoffwechselkontrolle – zu Hause und beim Arzt
Teil II: Durchführung und Konsequenz
Diabetes-Journal 11 (1973) 406

45 Plonk, I.W., Feldman, J.M.:
Reliability of copper reduction methods for quantitation of glucosuria
Acta diab. lat. 13 (1976) 47

46 Pöge, A.W.:
Zur Glukosebestimmung im Harn
Z.med. Labortechnik 17 (1976) 59

47 Reichenmiller, H.E.:
Erkennung und Überwachung diabetischer Stoffwechselstörungen
Therapiewoche 27 (1977) 7573

48 Sachsse, R.:
Die Stoffwechselkontrolle des diabetischen Kindes und Jugendlichen
Diabetes-Journal 3 (1974) 84

49 Sauer, H.:
Gut eingestellt
Diabetes-Journal 6 (1974) 193

50 Schmidt, F.H.:
Enzymatische Methoden zur Bestimmung von Blut- und Harnzucker unter Berücksichtigung von Vergleichsuntersuchungen mit klassischen Methoden
Internist 12 (1963) 554

51 Schmidt, F.H.:
Fortschritte der Diabetesforschung
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1963

52 Schöffling, K., Petzoldt, R., Fröhlich-Krauel:
Der große Ratgeber für Diabetiker
Gräfe une Unzer, Urban & Schwarzenberg

53 Shenfield, G.W., Steel, J.M.:
Urinary glucose testing by diabetic patients
The Practitioner 218 (1977) 147

54 Skyler, D.L., Lasky, I.A.:
Urine testing, 1978
Diabetes Care 1 (1978) 68

55 Slein, M.W., Cori, G.T., Cori, C.F.:
A comparative study of hexokinases from yeast and animal tissues
J. Biol. Chem. 186, 763 (1950)

56 Teuscher, A.:
Diabetiker sollen sich selbst kontrollieren
Medical Tribune, Deutschland 9 (1977) 31

57 Traisman, H.S., Greenwood, R.D.:
A comparative clinical evaluation of a new proprietary method for urine testing in juvenile diabetics
Clinical Pediatrics 12/6 (1973) 357

58 Vögtle-Böhringer, M., Gries, F.A.:
Stoffwechselkontrolle, Methoden und Beurteilung
Diabetes-Journal 9 (1975) 329

59 Weiss, L., Haslbeck, M.:
Überwachung des Diabetes
Diagnostik 4: 398 (1971)

60 Willms, B.:
Was gute Stoffwechselkontrolle vermag
Diabetes-Journal 6 (1977) 235

61 Willms, B.:
Selbstkontrolle
Diabetes-Journal 1 (1975) 17

62 Wimmer, E., Hohenwallner, W.:
Vergleichende Bestimmungen der Glukosekonzentration im Harn mit der Glukose-Dehydrogenase-, der Hexokinase-Methode und der Polarimetrie
Ärztl. Lab. 22: 253 (1976)

Herrn Privatdozent Dr. M. Haslbeck danke ich für die Überlassung des Themas.

Herrn Privatdozent Dr. W. Bachmann gilt mein Dank für seine wertvollen Ratschläge bei der Durchführung und Abfassung der Arbeit.

Weiterhin danke ich Herrn B. Oblinger für seine Hilfe bei der Darstellung der Ergebnis-Tabellen.

LEBENSLAUF

Am 21.9.1952 wurde ich, Ulrich Z a u n e, als drittes von vier Kindern, dem Dipl.-Ing. Wolf Zaune und seiner Frau Waltraud, geborene Ehnert, in Ebermannstadt/Oberfranken geboren.

1958 - 1962	Volksschule Nürnberg
1962 - 1971	Richard-Willstätter-Gymnasium Nürnberg
Juni 1971	Abitur
November 1971	Beginn des Studiums der Naturwissenschaften an der LMU München
April 1972	Beginn des Studiums der Medizin an der LMU München
September 1975	Eheschließung mit Monika Zaune-Oblinger, geborene Oblinger
November 1979	Bestehen der Ärztlichen Prüfung und Approbation als Arzt
seit Dezember 1979	Assistenzarzt am Institut für Anaesthesiologie der LMU München